

UNIVERSITÉ DE GENÈVE

Institut de pathologie

FACULTÉ DE MÉDECINE

Prof. E. RUTISHAUSER

La réticulo-endothéliose de la maladie de Whipple

Etude des ganglions et du tissu adipeux

THÈSE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

Bijan FOROUHAR

de

Téhéran, Iran

Thèse N° 2492

Editions Médecine et Hygiène

GENÈVE

1957

UNIVERSITÉ DE GENÈVE

Institut de pathologie

FACULTÉ DE MÉDECINE

Prof. E. RUTISHAUSER

La réticulo-endothéliose de la maladie de Whipple

Etude des ganglions et du tissu adipeux

THÈSE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

Bijan FOROUHAR

de

Téhéran, Iran



Thèse N° 2492

Editions Médecine et Hygiène
GENÈVE
1957

La Faculté de Médecine, sur le préavis de Monsieur le professeur Erwin Rutishauser, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 29 mai 1957.

Le doyen :

Eric MARTIN

Thèse N° 2492

*Tiré à part du périodique « Annales d'Anatomie Pathologique », Tome 2,
N° 3, 1957, p. 402 - 431.*

Que Monsieur le Professeur E. Rutishauser veuille bien trouver ici l'expression de notre profonde gratitude pour les judicieux conseils et la sollicitude qu'il n'a cessé de nous accorder tout au long de ce travail. Nous le remercions très vivement d'avoir mis à notre disposition le matériel nécessaire à cette étude et de nous avoir guidé avec tant d'intérêt et de bienveillance.

La réticulo-endothéliose de la maladie de Whipple

Étude des ganglions et du tissu adipeux

PAR

Bijan FOROUHAR

(Genève)

Trois cas de maladie de Whipple nous ont amené par la présence d'adénopathies généralisées et de lésions systématiques du tissu adipeux, à examiner l'atteinte du système réticulo-endothélial au cours de cette affection.

Les lésions étant identiques dans les trois cas, nous avons adopté un exposé analytique des différents groupes ganglionnaires et du tissu adipeux.

I. — RÉSUMÉ DES CAS.

Cas I. — M. R. F..., né en 1910, ayant joui d'une bonne santé habituelle présente des troubles digestifs de caractère mal défini depuis quelques années. En 1942 apparaît une température fébrile à 40°C pendant 3 à 4 jours accompagnant des arthralgies avec tuméfaction des doigts et des poignets. Les troubles intestinaux restent vagues et ne peuvent être objectivés par les examens. On constate une pyorrhée et une gingivite. La sédimentation est de 23-50. Les globules rouges sont à 4,4 millions, l'hémoglobine est à 95 p. 100, l'index à 1,07. Les leucocytes sont à 8.600 avec une répartition normale. Tout rentre dans l'ordre jusqu'en 1945. A cette date, épisodes fébriles avec diarrhées, diagnostiqués entérocolite par poussées. En 1947, le patient traité par D^{rs} Mach et Demole est fortement amaigri, souffre de troubles digestifs objectivés par un météorisme et des diarrhées avec non digestion des viandes. Les selles contiennent des graisses neutres et des savons. L'épreuve de Meyer est négative. On note des adénopathies axillaires et inguinales discrètes. La vitesse de sédimentation est à 30/60, les globules rouges à 3,5 millions, l'hémoglobine à 68 p. 100. La courbe d'hyperglycémie est normale. Une radiographie de l'abdomen montre à droite une périviscérite adhésive. Au cours du séjour le patient présente des tuméfactions polyarticulaires par poussées. Le diagnostic oscille entre une péritonite adhésive bacillaire, une maladie de Gee-Herter ou un carcinome du pancréas. L'état général s'aggrave et le patient devient cachectique. L'anémie est à 2 millions.

Autopsie (763/47). Status général : cachexie, hyperpigmentation, pilosité rare. Adénopathies axillaires et inguinales ; ganglions mobiles, atteignant la taille d'une noisette. Status thoraco-abdominal : Fonte du pannicule adipeux. Météorisme, ascite citrin de 400 cm³. Discret épanchement pleural bilatéral. Le péritoine est dépoli. Le mésentère renferme des ganglions tuméfiés formant paquets à la racine ; les plus grands sont de la taille d'une grosse cerise. A la coupe ils sont finement granulaires, rose blanchâtres, huileux. La séreuse intestinale est dépolie, des stries jaunâtres la parcourent sur le segment jéuno-iléal. La muqueuse est œdématiée, les villosités jéuno-iléales sont épaissies et pointillées de jaune. Status thoracique : adhérences avec de petites villosités péricardiques. Formations verruqueuses sur les bords des valvules aortiques. Stase et œdème pulmonaires. Adénopathies hilaires et médiastinales. Les autres organes ne montrent rien de particulier.

Cas II. — M. R. M..., malade des professeurs Bickel et Mach, est né en 1886. Il a été opéré d'un goître à l'âge de vingt ans et a joui d'une bonne santé habituelle. A l'âge de soixante ans apparaissent des douleurs polyarticulaires fugaces avec anorexie et asthénie. Ces manifestations persistent durant trois ans. En 1949 on note un amaigrissement considérable et des diarrhées profuses. La peau, surtout aux régions découvertes, est de couleur gris ardoisée. La vitesse de sédimentation est fortement accélérée. L'anémie oscille entre 2.940.000 et 3.240.000, elle est légèrement hypochrome. La tension est à 10,5/6. Les globules blancs sont à 10.850 avec une répartition normale. Le cholestérol est à 1,35. Le test de Thorn est positif. Le traitement aux extraits cortico-surrénaux reste inefficace. Quelques mois plus tard apparaît une stéatorrhée avec acides gras et graisses neutres dans les selles. En 1950 surviennent des adénopathies inguinales et axillaires ; biopsiées à deux reprises le diagnostic histologique est « Hyperplasie avec lymphadénite catarrhale » et « Lymphadénite chronique fibreuse aspécifique ». Une laparotomie exploratrice est pratiquée en août 1950 avec biopsie d'un ganglion mésentérique. Cette biopsie permet de poser le diagnostic de maladie de Whipple. Le patient décède le lendemain de l'opération dans un état de choc.

Autopsie (455/50). Status général : cachexie importante, pigmentation cutanée. Adénopathies inguinales et axillaires ; les ganglions sont fermes, de la taille d'une fève à celle d'une noisette, hyperémie en foyers sur la tranche de section. Status abdominal : Pas d'ascite, les intestins sont météorisés. Le dessin lymphatique est accentué sur la séreuse intestinale. Les plis de la muqueuse jéuno-iléale sont épaissis, parsemés de points jaunes. Le mésentère renferme des ganglions dont les plus grands atteignent la taille d'une grosse noisette. Ils sont kystiques à la coupe. La racine du mésentère est très épaisse, cartonnée, et renferme des ganglions de forme ovale atteignant deux cm., aux limites peu nettes, formant de gros paquets. A la coupe la surface est homogène, grisâtre. La graisse rétropéritonéale est infiltrée, cartonnée, renferme des ganglions d'aspect identique à ceux de la racine mésentérique. On trouve de gros ganglions anthracosés, fermes, aux hiles pulmonaires. Endocardite aortique. Les autres organes ne présentent rien de particulier.

Cas III. — M^{me} L. W... est née en 1874. L'anamnèse ne révèle rien de particulier si ce n'est une hystérectomie totale à l'âge de 49 ans. Des troubles digestifs du type vésiculaire apparaissent dès cette époque. En 1949 la patiente se plaint d'asthénie, d'amaigrissement et de douleurs dans le flanc droit. Elle est hospitalisée dans le service de professeur Bickel. On palpe une grosse rate mesurant 20 cm. Pas d'adénopathies à cette époque. La température est sub-fébrile, la vitesse de sédimentation est à 126/130. On note une anémie normochrome normocytaire à 3 millions, avec une forte réticulose à 197 p. 100 ; les leucocytes sont à 9.750 avec une répartition normale et quelques formes jeunes dans le sang périphérique. La ponction médullaire montre un début d'involution. La cholestérolémie est à 1,31 g/l. Les tests hépatiques sont positifs. Le Wassermann ne peut être fait car le sérum coagule spontanément. Un splénectomie est pratiquée. L'examen histologique montre qu'il s'agit d'une rate de stase. Après l'opération apparaissent un prurit généralisé et des nodules sous-cutanés, fermes, mobiles, lenticulaires, d'abord symétriquement sur les avant-bras, ensuite sur le tronc, l'abdomen et les cuisses. De petites adénopathies, fermes, mobiles, surviennent dans tous les territoires ganglionnaires périphériques. La vitesse de sédimentation reste très

élevée et il persiste une anémie normochrome oscillant entre 2 et 3 millions. Les leucocytes sont entre 10.000 et 16.000. Une ponction ganglionnaire et des ponctions médullaires répétées ne montrent qu'une augmentation nette des cellules réticulaires, principalement du type histiocytaire et plasmocytaire, sans formes atypiques. Les adénopathies deviennent volumineuses. La patiente est soumise à un traitement d'A.C.T.H. et de cortisone qui amène une amélioration de l'état général et une légère régression des adénopathies.

Au cours des derniers mois de 1950 apparaissent des troubles digestifs sous forme de diarrhées profuses et des douleurs postprandiales diffuses. Les selles, normales jusqu'alors, deviennent liquides et renferment des acides gras. La réaction de Meyer est positive à plusieurs reprises. Un traitement à l'uréthane entraîne une légère régression des adénopathies périphériques et des nodules sous-cutanés.

Par la suite l'état général décline rapidement et il apparaît une pleurésie et une broncho-pneumonie qui emportent la malade en avril 1951.

Autopsie (315-51). Status général : cachexie très importante. Pas de pigmentation. Nodules sous-cutanés de l'aspect décrit plus haut. Adénopathies axillaires et inguinales ; les ganglions d'une taille de 1 à 2 cm, sont mous et homogènes à la coupe, de couleur brun pâle. Ils forment de volumineux paquets moulés dans un tissu adipeux infiltré. Status thoraco-abdominal : Pas d'ascite, léger météorisme. Le mésentère est légèrement épaissi vers le bord intestinal, devient très épais et cartonné à la racine. Il renferme des ganglions de la taille d'un pois, mous. A la coupe leur surface est jaunâtre, granulaire, huileuse. De plus gros ganglions atteignant 1 à 2 cm, fermes, homogènes à la coupe, siègent à la racine du mésentère. On note des adénopathies de même aspect dans l'espace rétropéritonéal. Petits ganglions rétrosternaux et hilaires. La séreuse de jéjunum et de l'iléon est parcourue de stries jaunâtres suivant les voies lymphatiques. Les plis de la muqueuse sont très épaissis, parsemés de points jaunes de la taille d'une tête d'épingle. Un nodule jaunâtre est trouvé sur le foie. Les autres organes ne montrent rien de particulier.

Note : Les cas que nous présentons brièvement ici paraissent dans la thèse de doctorat de P. Dick : *Trois cas de maladie de Whipple*. Le premier cas a été en outre publié en 1948 par Rutishauser, Demole et Mach.

II. — ADÉNOPATHIES PÉRIPHÉRIQUES.

Les ganglions périphériques au cours de la maladie de Whipple ont été très peu étudiés. Cependant des ganglions hyperplasiés sont signalés dans la plupart des cas et le premier cas connu de cette affection avait des adénopathies généralisées (Whipple, 1907).

La fréquence des adénopathies est estimée à environ 30 à 50 p. 100 des cas (Plummer, 1950 et 1953, Russo, 1952). Dans 48 cas que nous avons relevés dans la littérature nous avons trouvé mention de ganglions périphériques hyperplasiés dans 34 cas (tableau I), ce qui donne un pourcentage beaucoup plus élevé : 74 p. 100. Ce pourcentage est certainement plus élevé encore car il semble bien que ce point ait été négligé dans les cas où l'absence ou la présence d'adénopathies périphériques n'est pas mentionnée.

Les données de la littérature sont trop fragmentaires pour que les caractères cliniques puissent être précisés d'une façon satisfaisante, dans la plupart des cas notamment la présence de ganglions périphériques palpables n'a été signalée que dans le protocole d'autopsie. La date d'apparition n'est pas non plus précisée dans la très grande majorité des cas. Il est également malaisé d'établir un rapport chronologique entre les différentes manifestations de début de la maladie de Whipple et l'apparition des adénopathies ; ces manifestations étant de natures diverses.

TABLEAU I. — Adénopathies périphériques, arthralgies et syndrome abdominal.

Auteurs	adéno- périphé- riques	arthral- gies, durée	syndrome abdomi- nal durée	sexe	âge	Remarques
Apperley et Copley.	. .	4	4	H	51	
Amsterdam	++	0	2	H	54	
Blumgart	. .	0	2	H	42	
Chapnick	. .	0	1,5	H	37	
Clemmesen	. .	12	. .	H	27	
Fahr	+	6	. .	H	44	
Fisher et Whitman	++b	2	1-2	F	27	Érythème en papillon.
Fitzgerald et Rimney	+	. .	1	H	48	
Gaertner	++	4	1	H	32	
Glynn et Rosenheim	. .	. .	1	H	44	
Hendrix et coll. cas 1	+	++	. .	H	56	
cas 3	+	++	3	H	52	
cas 3	0	5	. .	H	45	
cas 4	+	1,25	. .	H	33	
Hill	. .	0	1	H	60	
Jarcho	++	15	2	H	37	Endo et myocardite rhumatismales.
Jones et Paulley	. .	5	1	H	44	
Jorgensen	. .	15	. .	H	43	
Korsh	+	10	. .	H	60	
Luton	+	10	. .			
Newman et Pope	. .	0	2	H	56	
Peterson et cas 1	++	7	. .	H	43	Lésions ressemblant au lupus érythémateux dans un des cas.
Kampmeier cas 2	++	0,25	. .	F	13	
cas 3	. .	. .	. .	H	11	
cas 4	+	12	6	H	47	
Plummer (1950)	++	0	1	H	50	
Plummer (1953)	++	2	2	H	22	
Puite et Tesluk cas 1	++	+	. .	H	43	Élévation des muco- polysaccharides sé- riques.
cas 2	++	2-3	1	H	27	
cas 3	++	2-3	. .	H	35	
cas 4	++	4	. .	H	49	
Reveno	. .	6	. .	H	56	
Rheinhardt et Wilson	++b	. .	1	H	74	
Rosen	+	. .	. .	F	54	
Russo cas 1	+	5	. .	H	45	
cas 2	++b	5	2	H	64	
Sailer et McGann	++	5	0,5	H	45	
Schaffner, Scherbel	++b	1	2,5	H	39	Élévation des muco- polysaccharides sé- riques.
Schutz	+	2,5	1	H	35	
Story et Sagild	+ b	0	. .	H	64	Élévation des muco- polysaccharides sé- riques.
Upton	++b	. .	. .	H	54	
Vaux	++h	. .	9	H	49	
Whipple	++	5,5	1,5	H	36	Plaques d'érythème noueux
Cas personnels 1	++h	5	1	H	37	Endoc. verruqueuse.
2	++b	4	1	H	64	Endocardite aortique.
3	++h	0	1	F	77	Nodules sous-cutanés.

Total des cas : 46 cas ; Adénopathies périphériques : 34 cas ; 74 p.100 ; Arthralgies : 30 cas

Légende : Adénopathie périphérique : le signe + indique une seule localisation signalée, le signe ++ plusieurs localisations ; b : biopsie ; h : histologie décrite après l'autopsie. La durée pour les arthralgies et le syndrome abdominal est donnée en années. Le signe (. .) indique l'absence de mention.

Il ressort de certaines anamnèses que la présence des ganglions est signalée quelques années avant l'entrée en clinique : 6 ans avant dans le premier cas de Peterson et Kampmeier, 4 ans dans leur troisième cas, 5 ans dans le premier cas de Russo, 9 à 10 ans dans le cas de Vaux ; de même des périodes de plusieurs années sont signalées dans d'autres cas. L'apparition des adénopathies est donc très précoce ; elle précède en général le syndrome intestinal.

Ces ganglions sont situés dans tous les territoires périphériques : régions cervicales, inguinales, axillaires et épitrochléennes ; ils sont de dimensions variables allant d'un grain de plomb à quelques centimètres. Leur consistance est variable, en général ferme. Ils sont mobiles sur les plans profonds.

L'examen histologique a été fait dans un très petit nombre de cas (voir tableau I). En général le diagnostic, plutôt sommaire est celui d'« hyperplasie lymphocytaire ou réticulaire » ou encore de « catarrhe ganglionnaire ». Dans quelques cas des lésions granulomateuses sont signalées, posant le problème du diagnostic différentiel entre la sarcoïdose, la tuberculose, la brucellose, etc. (Russo, Fischer, Newman et Pope) ; cependant dans aucun de ces cas ces diagnostics n'ont été retenus. Des lésions kystiques diagnostiquées « abcès anciens » sont signalées par Russo.

Une description plus complète est donnée par Puite et Tesluk, 1955. Ces auteurs décrivent la présence de nids de macrophages avec accumulation de substances PAS (1) positives dans la région corticale ; ils arrivent à la conclusion que l'image est assez spécifique pour permettre de poser le diagnostic. Cependant Story et Sagild signalent qu'ils n'ont pas trouvé de réaction PAS positive dans un ganglion inguinal biopsié. Fisher et Whitman signalent des lésions granulomateuses aspécifiques avec des cellules épithélioïdes faiblement PAS positives mais ils sont d'avis que cette constatation est fréquente.

Matériel personnel.

L'aspect histologique varie suivant l'âge des lésions. Les premières modifications consistent en une hyperplasie diffuse du ganglion avec effacement de la structure folliculaire, accompagnée d'un léger œdème interstitiel et d'une dilatation des capillaires. Dès ce stade des granulations PAS positives apparaissent dans un certain nombre des histiocytes et des plasmocytes. Ces cellules sont disséminées dans le ganglion sans localisation particulière ; on les trouve parfois en nids dans la zone corticale (fig. 1).

Peu à peu se trouve réalisé un aspect d'adénite catarrhale : les sinus sont dilatés ; les cellules réticulaires s'hyperplasient, desquament et s'accumulent, avec un nombre considérable de plasmocytes, dans le sinus et les mailles du réticulum où elles se substituent aux lymphocytes. Il y a très peu de polynucléaires. A ce stade presque tous les histiocytes, les plasmocytes et un grand nombre des cellules réticulaires sont PAS positifs. La substance PAS positive se trouve dans le protoplasme de ces cellules sous forme de granulations d'un rouge vif atteignant jusqu'à un mu de diamètre (fig. 1).

C'est à la suite de ce stade catarrhal que les lésions prennent une allure particulière

(1) PAS : Réaction à l'acide périodique-Schiff.

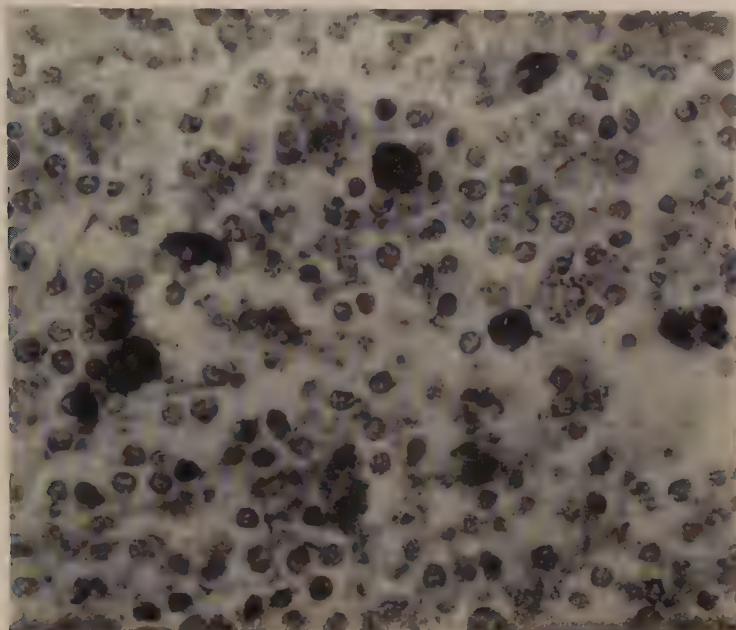


FIG. 1. — A 315/51, ganglion axillaire.

Ganglion au stade catarrhal montrant les granulations PAS positives dans les histiocytes et les plasmocytes.

(Coloration au PAS : periodic acid-Schiff. $\times 816$.)

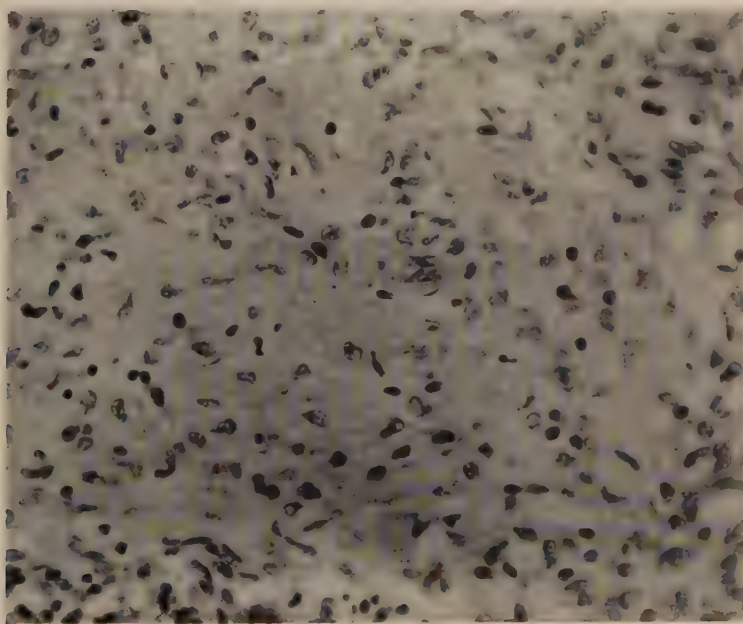


FIG. 2. — A 315/51, ganglion inguinal.

Hyperplasie des cellules réticulaires chargées en hyalin.

(Hématoxyline-éosine $\times 281$.)

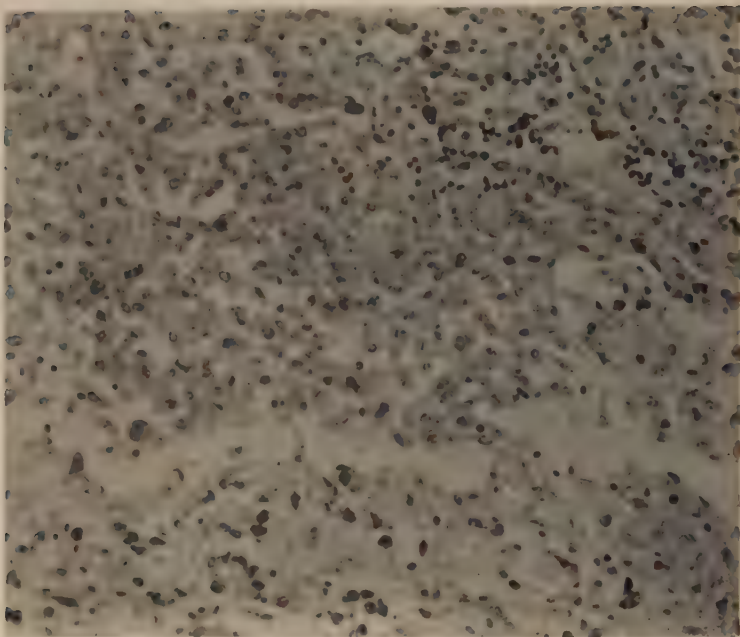


FIG. 3. — A 315/51, ganglion inguinal.
Sinus transformé en cordon cellulaire plein par la prolifération et l'hyperplasie des histiocytes.
(Hématoxyline-éosine $\times 165$.)

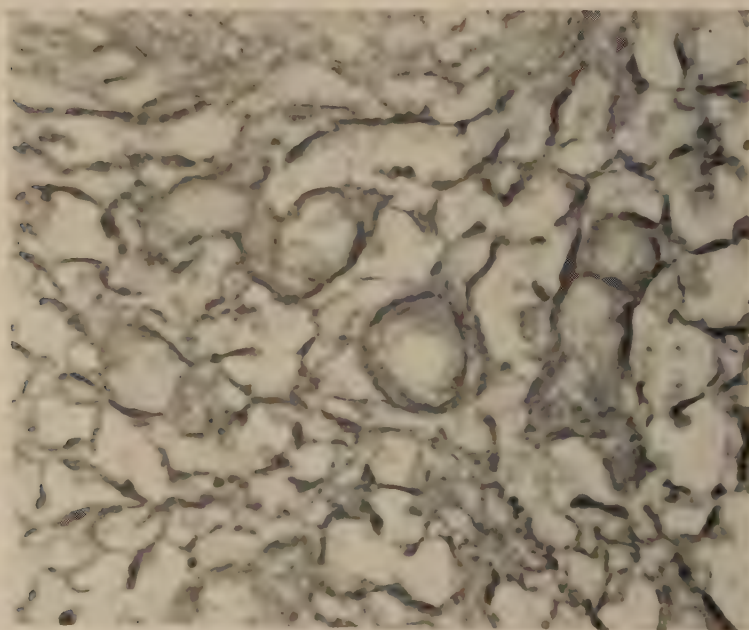


FIG. 4. — A 315/51, ganglion inguinal.
Hyalinose avancée des vaisseaux et du réticulum. A noter la localisation du hyalin à l'intérieur des vaisseaux et autour des fibres argaffines.
(Coloration de Tibor-Pap. PAS $\times 462$.)

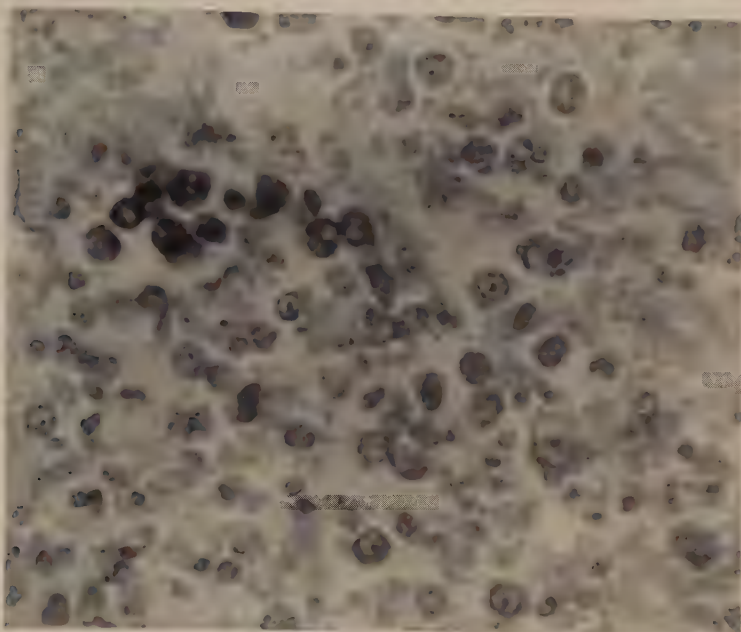


FIG. 5. — A 315/51, ganglion inguinal.
Coloration diffuse des cellules PAS à un stade avancé de la hyalinose du ganglion.
(Coloration au PAS : periodic acid-Schiff $\times 480$.)

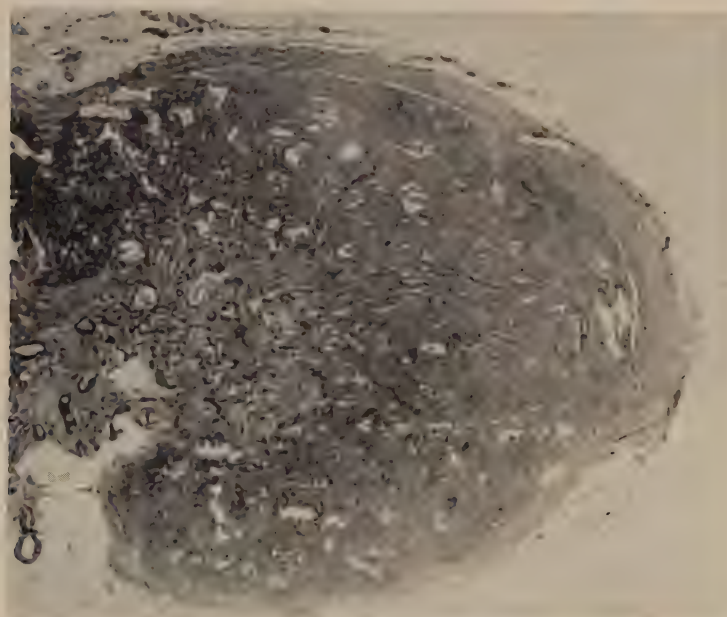


FIG. 6. — A 315/51, ganglion inguinal.
Vue d'ensemble du ganglion à un stade avancé des lésions. La structure est rendue homogène par l'hyperplasie des éléments réticulaires. Les lymphatiques afférents sont bèants.
(PAS - Hématoxyline $\times 10,5$.)

qui est caractéristique ; consistant en une hyperplasie diffuse de tous les éléments fixes : cellules réticulaires des cordons, histiocytes sinusiens et cellules endothéliales.

Les cellules réticulaires fixes augmentent considérablement de volume, leur protoplasme devient abondant et en terme final les cordons lymphoïdes sont exclusivement constitués par ces éléments hyperplasiés (fig. 2). L'imprégnation argentique (d'après Marshall, 1953) montre que ces cellules hyperplasiées appartiennent à deux catégories : cellules réticulaires primitives (non métalophiles) et cellules métalophiles. Parallèlement les histiocytes sinusiens prolifèrent, s'hyperplasient et forment un syncytium qui finit par transformer les sinus en cordons cellulaires pleins (fig. 3).

Cette hyperplasie des différentes lignées de cellules réticulaires a pour conséquence l'oblitération du réseau capillaire lymphatique produisant ainsi le blocage de la circulation ganglionnaire. Ceci est mis en évidence par la dilatation des lymphatiques afférents et des sinus marginaux (fig. 6). A l'intérieur de ces sinus la lymphe se condense et forme des coagula PAS positifs qui adhèrent aux parois. Plus tard l'hyperplasie de l'endothélium lymphatique et des histiocytes sinusiens aboutit au comblement de ces espaces.

Cette hyperplasie a pour caractère principal l'hyalinose que subissent les cellules réticulaires ; ces cellules se chargent en hyalin, leurs limites disparaissent et il ne persiste plus aucune espace libre entre elles (fig. 2).

La hyalinose cellulaire marche de pair avec une hyalinose vasculaire et réticulaire. Le hyalin apparaît à l'intérieur de la membrane basale des capillaires, en continuité avec le protoplasme des cellules endothéliales hyperplasiées ; la paroi devient rigide, la lumière se rétrécit et finalement s'obstrue (fig. 4). L'apparition du hyalin vasculaire est très précoce et visible dès le stade catarrhal. Les capillaires dilatés aux parois hyalines rigides confèrent au ganglion un aspect en volutes très caractéristique. Le hyalin réticulaire apparaît en couches de plus en plus épaisses autour des fibres argentaffines qui ne sont pas affectées par ce processus et gardent leur individualité (fig. 4).

Au stade terminal il n'est plus possible de faire la distinction entre hyalin cellulaire et interstitiel ; le ganglion est transformé en plages hyalines confluentes au sein desquelles subsistent les cellules réticulaires sans limites précises. Leurs noyaux s'atrophient, deviennent pycnotiques et diminuent en nombre. Cette hyalinose contribue avec l'hyperplasie réticulaire à l'oblitération complète du réseau capillaire lymphatique. L'évolution ultérieure se fait vers la fibrose du ganglion.

Le hile et la capsule ganglionnaires sont, au stade avancé des lésions, le siège d'une fibrose importante. La paroi des vaisseaux sanguins est hypertrophiée et en partie hyalinisée ; l'adventice est le siège d'une fibrose lamellaire. Les lymphatiques afférents sont béants, les efférents montrent une hyperplasie des fibres musculaires pariétales et de l'endothélium.

En résumé, après les phases d'hyperplasie lymphocytaire diffuse aboutissant à l'effacement de la structure folliculaire et d'adénite catarrhale, se précisent les images d'une réticulo-endothéliose de tout le ganglion accompagnée d'hyalinose. Ces modifications aboutissent à l'obstruction du réseau lymphatique ganglionnaire (fig. 6).

Propriétés tinctoriales.

Au cours de la hyalinose, les cellules PAS positives deviennent moins nombreuses,

leur protoplasme renferme rarement des granulations mais se colore diffusément en un rouge terne par le PAS (fig. 5). Certaines de ces cellules sont accolées aux travées hyalines et il semble exister une continuité entre celles-ci et le protoplasme.

Ces images de continuité sont interprétées par Teilum (1956) comme preuve de l'élaboration du hyalin par les cellules PAS.

Le hyalin semble donc se constituer à partir des substances PAS positives cellulaires. Ceci est confirmé par le fait que le hyalin nouvellement formé est fortement PAS positif et ressemble donc à la substance PAS cellulaire. Nous avons vu en outre que les cellules hyperplasiées se chargeaient en hyalin. Cependant les images de condensation de la lymphe autour des fibres argentaffines et à l'intérieur des vaisseaux suggèrent un apport, du moins partiel, à partir des mucopolysaccharides sériques dont le taux est élevé dans la maladie de Whipple (bibliographie 36, 44, 46).

Ce hyalin n'est pas métachromatique et résiste à l'action de la hyaluronidase (voir tabl. III). Il perd progressivement son affinité pour le PAS et devient finalement fuchsinophile. *En aucune phase de son évolution ce hyalin n'est biréfringent.*

*
* *

Si nous avons tant insisté sur cette réticulo-endothéliose des ganglions périphériques c'est qu'à l'encontre des ganglions mésentériques elle se fait *sans aucune relation avec des dépôts lipidiques* ; elle ne dépend donc pas d'une lipodystrophie intestinale.

III. — ADÉNOPATHIES MÉSENTÉRIQUES.

Elles sont un des caractères constants de la maladie de Whipple. Les ganglions mésentériques sont assez fermes, ovoïdes, et atteignent parfois plusieurs centimètres. A la coupe, la surface est jaune, beige ou brunâtre, kystique. De ces kystes s'échappe une substance huileuse.

L'histologie caractéristique est brièvement décrite par la plupart des auteurs ; elle ne varie que sur certains détails : réaction tantôt gigantocellulaire, tantôt consistant essentiellement en cellules spumeuses. De même la description du contenu des kystes relève soit la présence exclusive de lipides, soit la présence de protéines en quantité variable accompagnant ces lipides.

Ces différences sont dues à une interprétation incomplète des faits et représentent les étapes successives des altérations ganglionnaires.

Un point essentiel ayant échappé jusqu'ici à l'observation est l'image histologique des ganglions situés à la racine du mésentère. Ces ganglions méritent un intérêt particulier par le rôle qu'ils jouent dans l'étiopathogénie des lésions mésentériques et intestinales.

Suivant la prédominance des lésions nous avons été amené à distinguer trois formes principales de ganglions mésentériques :

- 1° Les ganglions d'aspect catarrhal,
- 2° les ganglions à structure lacunaire,

3° les ganglions dans lesquels prédominent l'hyperplasie et l'hyalinose des éléments réticulaires.

Le dernier groupe est situé à la racine du mésentère.

1° Ganglions d'aspect catarrhal.

Ces ganglions sont rarement observés et de petite dimension. La capsule est légèrement épaissie, formée d'un tissu fibreux jeune avec une infiltration lymphoplasmocytaire. La structure folliculaire est complètement effacée et les éléments des cortons médullaires sont dissociés par un œdème pauvre en protéines. Les sinus sont légèrement dilatés, contiennent des histiocytes et des plasmocytes en grand nombre et très peu ou pas de polynucléaires. La plupart de ces cellules sont PAS positives.

Cet aspect est identique à celui du début de l'atteinte des ganglions périphériques. Vu le peu d'importance des lésions, nous les considérons comme le stade de début de l'atteinte des ganglions mésentériques.

2° Ganglions à structure lacunaire.

Ces ganglions sont d'une taille plus grande que les précédents et ce sont eux que l'on rencontre le plus fréquemment. Ils représentent l'aspect le plus connu des ganglions mésentériques dans la maladie de Whipple.

Entouré d'une capsule fibreuse très épaisse où siège une infiltration lymphoplasmocytaire, le ganglion est réduit à quelques amas et traînées lymphoïdes entre lesquels les sinus extrêmement dilatés forment des lacunes remplies de lipides ou, en proportions variables, d'un mélange de lipides et de protéines. Les lacunes épousent la forme des sinus, leur dimension dépasse rarement 0,5 mm. Il ne persiste aucun follicule ni centre germinatif dans ces ganglions.

Le contenu et la structure de la paroi permettent de distinguer deux types de lacunes : 1, lacunes à contenu mixte (lipides et protéines) ; 2, lacunes contenant exclusivement des lipides. Ces deux types de lacunes se trouvent dans tous les cas et représentent des stades successifs.

Les lacunes à contenu mixte sont limitées par le réticulum des parois sinusiennes partiellement revêtu d'histiocytes PAS positifs. Elles renferment de nombreuses cellules spumeuses qui baignent dans une lymphe riche en protéines contenant des lipides en émulsion. Une partie des lipides est séparée de l'émulsion et adhère aux parois.

Les lacunes de l'autre type restent optiquement vides à toutes autres colorations que celles des lipides. Leurs parois sont formées des mailles hyalinisées du réticulum. Elles sont généralement dépourvues de revêtement mais peuvent présenter, rarement, un revêtement plasmodial formé d'histiocytes à protoplasme éosinophile. On trouve des cellules géantes dans la plupart de ces lacunes. Les lipides sont colorés par les colorants usuels des graisses : acide osmique, Scharlach, soudan, et l'on y constate fréquemment des cristaux de cholestérol (fig. 7 et 10).

Les cellules spumeuses. — Ce sont des cellules rondes, volumineuses, atteignant un diamètre de 40 μ , dont le protoplasme est bourré de corps gras et offre dans les coupes

à la paraffine un aspect vacuolaire. Le noyau, vésiculaire, ressemble à celui des histiocytes. On les observe en multiples foyers en bordure des sinus dilatés à contenu mixte (protéines et lipides), dans lesquels elles tombent (fig. 9). Les cellules spumeuses ne s'observent plus dans les lacunes à contenu exclusivement lipidique qui représentent un stade ultérieur.

Les cellules spumeuses de petite dimension ont un protoplasme basophile PAS positif. Celles de plus grande dimension sont entièrement bourrées de vacuoles lipidiques et ne sont plus PAS positives. Toutes les images intermédiaires existent entre ces cellules, renfermant en proportions variables des granulations PAS positives et des vacuoles de lipides.

Nous considérons les cellules spumeuses comme des macrophages, comme le démontrent clairement les formes de passage, dont l'aspect particulier est réalisé par la phagocytose des corps gras accumulés en quantité anormale dans les ganglions. Les propriétés tinctoriales des vacuoles sont identiques à celles des lipides des lacunes.

Ailleurs que dans les ganglions mésentériques on rencontre les cellules spumeuses dans les ganglions rétro-péritonéaux (cas II et III). Elles ont été signalées dans la rate (Whipple, Glynn, Chapnick) et le foie (Chapnick), accompagnant toujours des dépôts de lipides. Ces localisations exceptionnelles s'expliquent le plus facilement par un courant lymphatique rétrograde dû à l'obstacle sur les voies normales. On n'en observe en aucun cas dans les ganglions périphériques.

Tant au point de vue histologique qu'histochimique, elles sont identiques aux cellules spumeuses des villosités intestinales. Cependant celles-ci sont d'une dimension moyenne plus petite, elles ont un protoplasme plus basophile et se colorent intensément au PAS. Ces caractères les identifient aux formes jeunes de cellules spumeuses. On peut interpréter ce fait comme un signe de la primauté des lésions ganglionnaires sur les lésions intestinales.

L'absence de fibrose et de réaction giganto-cellulaire dans les villosités intestinales sont d'autres arguments dans ce sens.

Les cellules géantes. — Celles-ci ne s'observent que dans les parois des lacunes à contenu purement lipidique et témoignent d'un stade avancé des lésions. Leur protoplasme est éosinophile, diffusément PAS positif et contient des vacuoles lipidiques, des cristaux de cholestérol et des fragments cellulaires (fig. 10). La disposition des noyaux est variable. Elles apparaissent aux dépens des histiocytes bordants des sinus qui traversent une phase plasmodiale.

Pour Patterson et Haas les graisses neutres saturées produiraient une réaction à corps étrangers avec de nombreuses cellules géantes tandis que les acides gras non saturés produiraient une réaction cellulaire avec prédominance de cellules spumeuses. Nous ne croyons pas que ces réactions différentes puissent fournir une indication sur la nature des lipides dans la maladie de Whipple : nous avons trouvé ces deux types de réaction dans tous les cas.

Les lésions que nous venons de décrire : lacunes, cellules spumeuses et géantes, sont dues à l'accumulation de la lymphe véhiculant les lipides résorbés, dans les sinus des

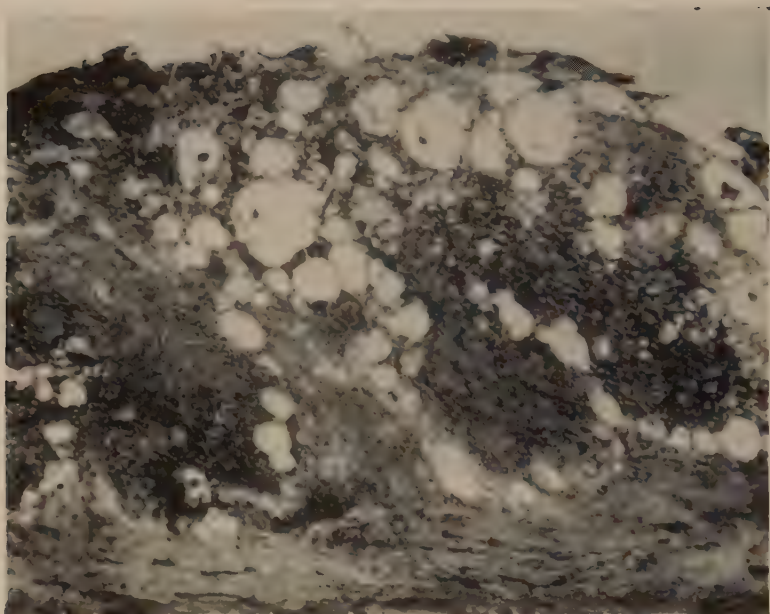


FIG. 7. — T 3904/50, cas II : Ganglion mésentérique lacunaire à contenu lipidique.
Les lacunes restent optiquement vides (ne contiennent que des lipides).
(Van Gieson $\times 31$.)

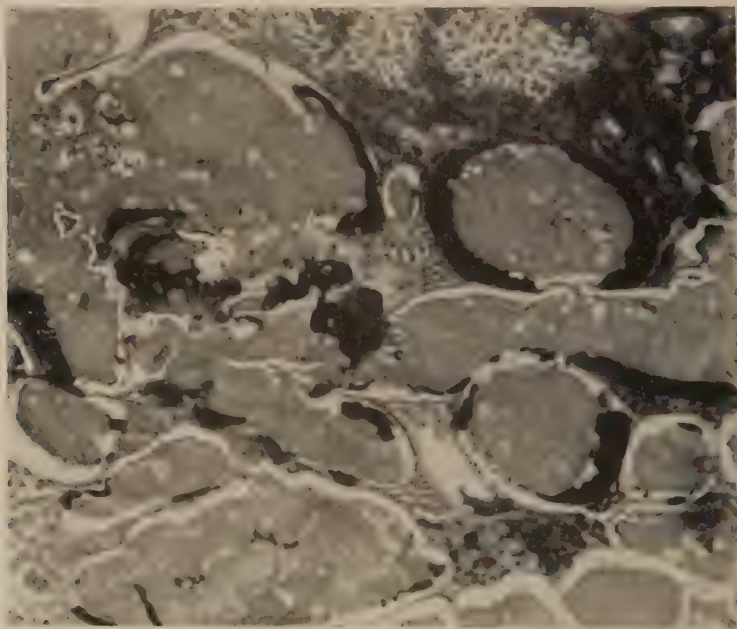


FIG. 8. — A 315/51, ganglion mésentérique lacunaire à contenu mixte.
Les lacunes contiennent des protéines et des lipides. A remarquer la présence de nombreuses cellules spumeuses.
(Coloration à l'acide osmique et au PAS $\times 92,4$.)

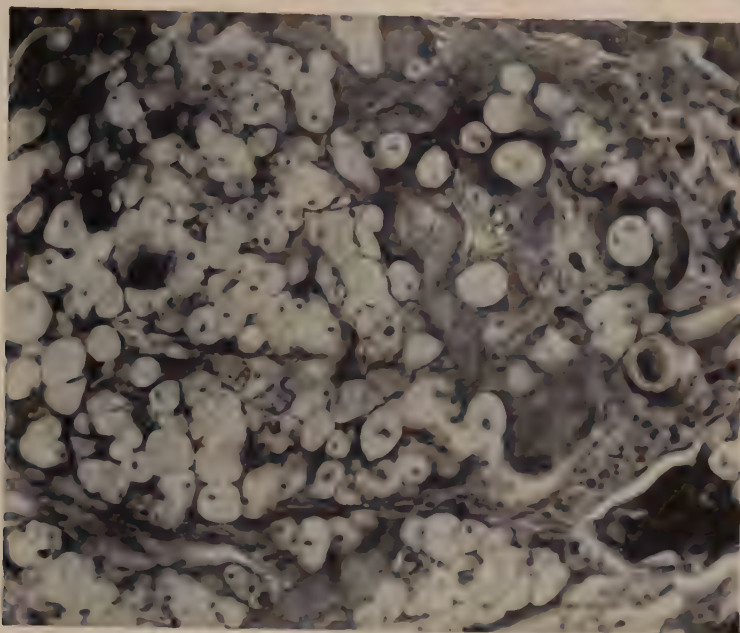


FIG. 9. — A 455/50, ganglion mésentérique.
Cellules spumeuses dans des sinus dilatés remplis de protéines et de lipides. Le protoplasme renferme en proportions variables des granulations PAS positives et des vacuoles de lipides.
(Coloration au PAS $\times 158$.)

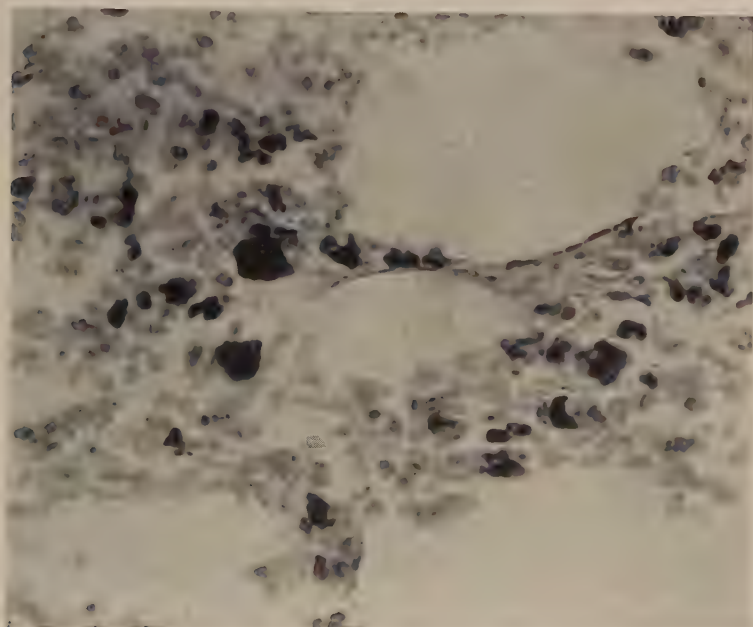


FIG. 10. — A 763/47, ganglion mésentérique.
Cellules PAS positives et géantes dans un ganglion lacunaire à contenu purement lipidique.
(Coloration au PAS $\times 389$.)

ganglions situés en amont d'obstacles sur les voies lymphatiques mésentériques. Ces lésions, secondaires, se greffent sur des lésions d'ordre différent qui sont retrouvées à tous les niveaux du tissu lymphoïde (voir tableau II). Ces dernières sont l'hyperplasie des éléments réticulo-endothéliaux (qui contiennent en abondance des substances PAS positives) et la hyalinose. Ces processus se déroulent dans les cordons lymphoïdes persistant entre les lacunes.

L'hyperplasie des cellules réticulaires entraîne une densification du réticulum aux dépens des cellules libres et forme des plages claires tantôt circonscrites, tantôt en larges bandes à travers tout le ganglion. Le protoplasme de ces cellules se charge en hyalin et au stade ultime les noyaux disparaissent. Parfois de processus se déroule au niveau de groupes isolés de cellules et des nodules hyalins se constituent. Les parois vasculaires et le réticulum sont hyalinisés.

Les cellules PAS positives. — Celles-ci sont trouvées en très grand nombre dans le tissu lymphoïde persistant entre les lacunes. Leur forme est variable. Tantôt il s'agit d'histiocytes fixes de forme étoilée ou allongée, tantôt d'histiocytes monocytaires. Les plasmocytes sont particulièrement PAS positifs. Ces cellules sont isolées ou en petits groupes dans tout le ganglion sans localisation particulière.

La substance PAS positive s'observe dans ces cellules sous forme de granulations atteignant 1 μ . Le protoplasme des cellules géantes se colore diffusément mais à une moindre intensité par le PAS. Nous avons déjà indiqué le PAS positivité des cellules spumeuses.

3° Ganglions de la racine du mésentère.

De prime abord ces ganglions se distinguent par l'hyperplasie diffuse des cellules réticulaires et l'oblitération complète des sinus (fig. 11).

La capsule, fortement épaissie, est le siège d'une infiltration lymphoplasmocytaire qui se confond avec l'infiltration et la fibrose de la racine du mésentère. Les lymphatiques efférents, quand ils ne sont pas oblitérés par la fibrose, sont extrêmement dilatés et témoignent du barrage complet que leur oppose le ganglion (fig. 12).

La structure ganglionnaire est complètement effacée. Les cordons médullaires sont constitués de cellules réticulaires hyperplasiées, serrées, comblant les interstices et diminuant la lumière des sinus. Ceux-ci sont envahis par des histiocytes proliférés qui les remplissent complètement et en font des cordons cellulaires pleins. Des nappes de cellules réticulaires chargées d'hyalin forment des zones compactes peu cellulaires et claires (fig. 12). Les noyaux disparaissent finalement dans ces zones et les hyalins protoplasmiques et interstitiels forment un tout homogène (fig. 13 et 14). L'évolution de ces lésions se fait vers la fibrose.

Ces images d'hyperplasie réticulo-endothéliale et d'hyalinose sont à tous points semblables à celles du stade terminal des ganglions périphériques.

L'histologie des ganglions rétropéritonéaux et médiastinaux est identique.

Ces lésions ont été constatées dans deux de nos cas (II et III) ; nous n'avons pas pu nous assurer de leur existence dans le premier cas, le matériel n'étant pas disponible.



FIG. 11. — A 455/50, ganglion de la racine du mésentère montrant l'oblitération complète des sinus. Les lymphatiques afférents sont fortement dilatés. (Hématoxyline-éosine $\times 82$.)

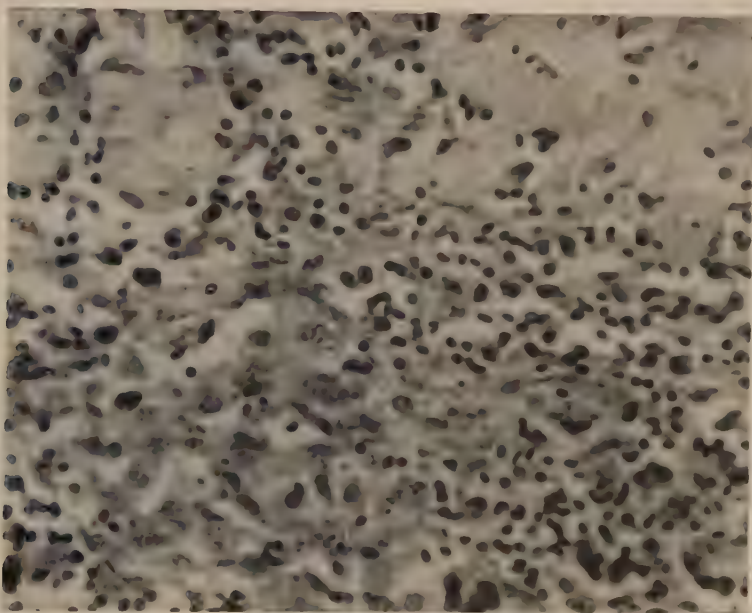


FIG. 12. — A 455/50. Détail du précédent montrant l'hyperplasie et la hyalinose des cellules réticulaires et l'obstruction d'un sinus médullaire. (Hématoxyline-éosine $\times 309$.)

L'identité des ganglions de la racine mésentérique avec celles des ganglions périphériques et des autres étages, l'absence de lipides, démontrent que ces lésions sont dues à une réticulo-endothéliose primaire systémique. Leur importance réside dans le fait que siégeant à la racine du mésentère, ils forment, avec la réticulo-endothéliose du tissu adipeux de la racine, un barrage sur les voies lymphatiques.

TABLEAU II. — *Stades et caractères principaux des adénopathies de la maladie de Whipple.*

<i>I : Ganglions périphériques et de la racine mésentérique (1).</i>	
<i>Stades</i>	<i>Caractères particuliers.</i>
a, Hyperplasie lymphocytaire diffuse.	Effacement de la structure. Granulations PAS positives.
b, Adénite catarrhale.	Hyalinose vasculaire. PAS positivité diffuse des plasmocytes et histiocytes.
c, Réticulose médullaire et hyalinose.	Hyperplasie suivie d'hyalinose des cellules réticulaires primitives et métalophiles. Diminution de la PAS positivité. Fibrose des sinus.
<i>II : Ganglions mésentériques.</i>	
<i>Stades</i>	<i>Caractères particuliers (2)</i>
a, Hyperplasie lymphocytaire diffuse.	Effacement de la structure. Granulations PAS positives.
b, Adénite catarrhale, présence de lipides dans les sinus.	Transformation xanthomateuse des histiocytes : cellules spumeuses.
c, Structure lacunaire :	Dilatation des sinus par la stase du chyle.
1, Lacunes à contenu mixte.	Cellules spumeuses. Stase de protéines et de lipides.
2, Lacunes à contenu lipidique.	Stase des lipides (les protéines sont résorbées). Cellules géantes. Transformation hyaline des parois des lacunes.
(1) Les ganglions rétropéritonéaux et médiastinaux ont les mêmes caractères.	
(2) Ces caractères se surajoutent aux lésions d'ordre général de la première catégorie qui sont également présentes dans les ganglions mésentériques.	

IV. — LES LÉSIONS DU TISSU ADIPEUX.

Deux de nos cas (II et III) présentent des lésions d'un type particulier atteignant le tissu adipeux dans son ensemble. Nous constatons ces lésions à tous les niveaux examinés : mésentères (particulièrement à la racine), tissu adipeux rétropéritonéal, médiastinal, axillaire et inguinal.

Dans le premier cas nous n'avons pas disposé de matériel suffisant, cependant des lésions constatées dans des fragments du mésentère et dans d'autres régions sont de même aspect. Ceci nous fait présumer que les mêmes lésions atteignaient le tissu adipeux

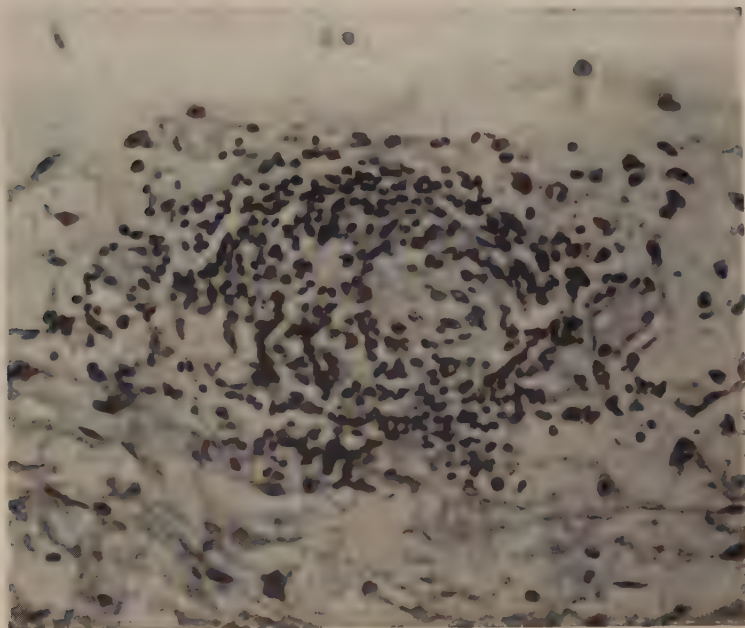


FIG. 13. — A 315/51, *mésentère*.

Manchon périvasculaire formé d'une infiltration lymphoplasmocytaire et d'histiocytes. La paroi des vaisseaux est hyalinisée, l'endothélium est hyperplasique. La plupart de ces cellules sont PAS positives. (Hématoxyline-éosine et PAS $\times 310$.)

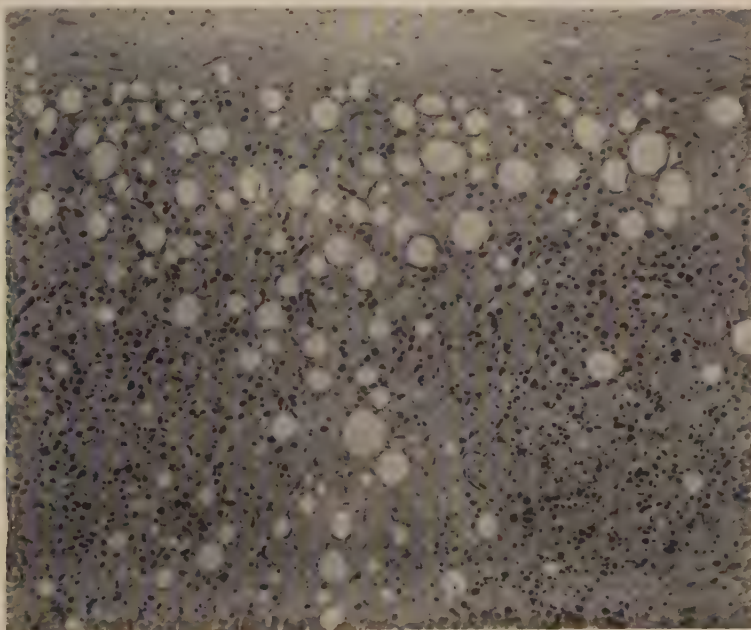


FIG. 14. — A 315/51, *racine du mésentère*.

Infiltration réticulaire et hyalinose du tissu adipeux.

(Hématoxyline-éosine $\times 103$.)

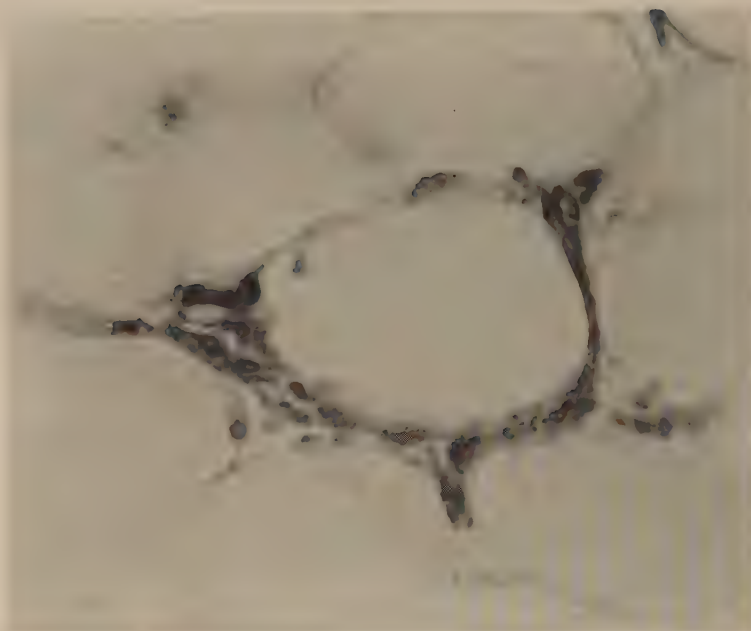


FIG. 15. — A 315/51, *tissu adipeux du creux inguinal*.
Hyperplasie de l'endothélium des sinusoides de Doan et dépôt hyalin.
(PAS-Hématoxyline $\times$ 540.)

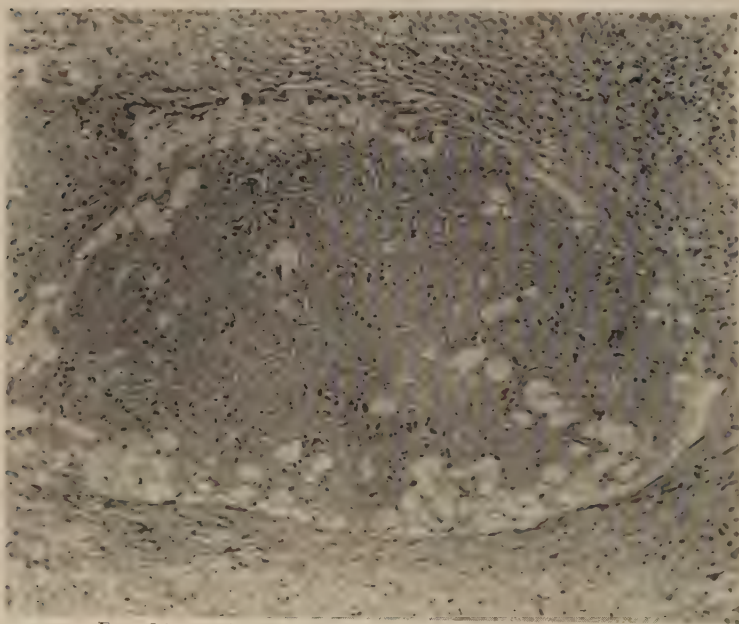


FIG. 16. — A 315/51, *tissu adipeux du creux inguinal*.
Hyalinose en boules d'un lobule adipeux. (Hématoxyline-éosine $\times$ 78.)

dans ce cas. Nous constatons aussi ces lésions dans le tissu adipeux sous-cutané (voir E. Rutishauser et A. De Week).

Ces lésions présentent deux aspects essentiels qui coexistent et s'intriquent : réticulo-endothéliose et hyalinose. Elles débute par une phase d'atteinte vasculaire : dilatation et hyperplasie de l'endothélium des petits vaisseaux et des capillaires de Doan, suivies d'une infiltration lymphoplasmocytaire et d'une réaction histiocytaire.

Au niveau des artérioles et des veinules se forme un manchon lymphoplasmocytaire tandis que les histiocytes adventitiels prolifèrent et prennent un aspect épithélioïde (fig. 13). La plupart de ces cellules sont PAS positives. Ces lésions périvasculaires s'observent avec prédominance dans le bord intestinal du mésentère et dans l'adventice des gros vaisseaux, autour des vasa vasorum.

Au niveau des sinusoides de Doan l'infiltration s'étend en réseau entre les vacuoles adipeuses.

Les cellules adipeuses se flétrissent, le protoplasme se condense, devient opaque, et il se fait une substitution réticulo-lymphoïde aux dépens du tissu adipeux.

Par endroits se déroulent des phénomènes de stéatophagie et de stéatonécrose mais ceux-ci restent très localisés et se passent au niveau de cellules isolées.

Des plages parfois très étendues de tissu adipeux sont ainsi converties en nappes cellulaires très denses parsemées ici et là de quelques vacuoles adipeuses.

L'infiltrat, qui est surtout lymphoplasmocytaire au début, cède la place à une hyperplasie histiocytaire diffuse comprenant de nombreuses cellules épithélioïdes (fig. 14). La coloration de Tibor-Pap montre que cette réticulose est accompagnée d'une augmentation d'un épaissement des fibres argentaflines.

L'évolution ultérieure de ces lésions se fait vers la hyalinose ou la fibrose.

Certaines cellules adipeuses renferment de très fines aiguilles biréfringentes de couleur jaune or qui parfois remplissent entièrement la cellule. Ces dépôts sont particulièrement abondantes dans la moelle hématopoïétique. Nous n'avons pu déterminer la composition de ces dépôts (le matériel est fixé depuis plusieurs années). Ils se forment vraisemblablement au cours de la nécrobiose des cellules adipeuses.

Un autre aspect des lésions du tissu adipeux est la hyalinose. Elle peut accompagner la réticulose ou s'installer d'emblée avec une réaction cellulaire modérée. Apparaissant après la phase de dilatation des vaisseaux et l'hyperplasie de leur endothélium, le hyalin se trouve à l'intérieur des parois vasculaires et dans les sinusoides de Doan (fig. 15). Sa formation est précédée par l'apparition de substances PAS positives à l'intérieur de ces structures et dans les cellules réticulo-endothéliales. La substance hyaline est très fortement PAS positive à sa formation et des images de passage existent entre la substance PAS positive intravasculaire et la formation des dépôts.

Ceci peut être interprété en faveur de la formation du hyalin à partir des mucopolysaccharides sériques. En effet, dans des zones de tissu adipeux normal, le dessin vacuolaire est accentué par des dépôts PAS positifs (fig. 15). Il peut cependant s'agir aussi d'une diffusion des mucopolysaccharides cellulaires.

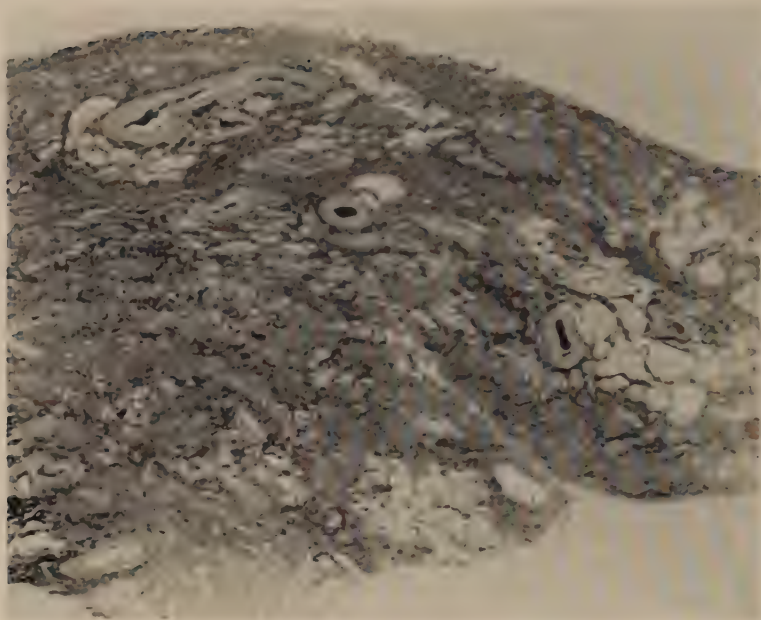


FIG. 17. — A 455/50, *racine du mésentère*.
Infiltration et sclérose de la racine du mésentère. Remarquer les capillaires lymphatiques kystiques.
(Van Gieson $\times 13,3$.)

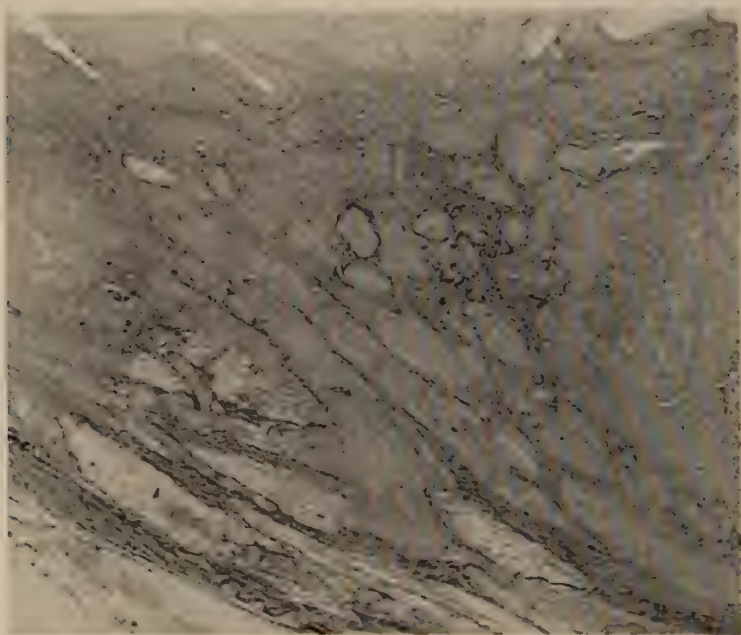


FIG. 18. — A 315/51, *racine du mésentère*.
Réticulose et fibrose de la racine du mésentère. Remarquer l'hypertrophie des vaisseaux et la réduction de leur lumière.
(Van-Gieson $\times 18$.)

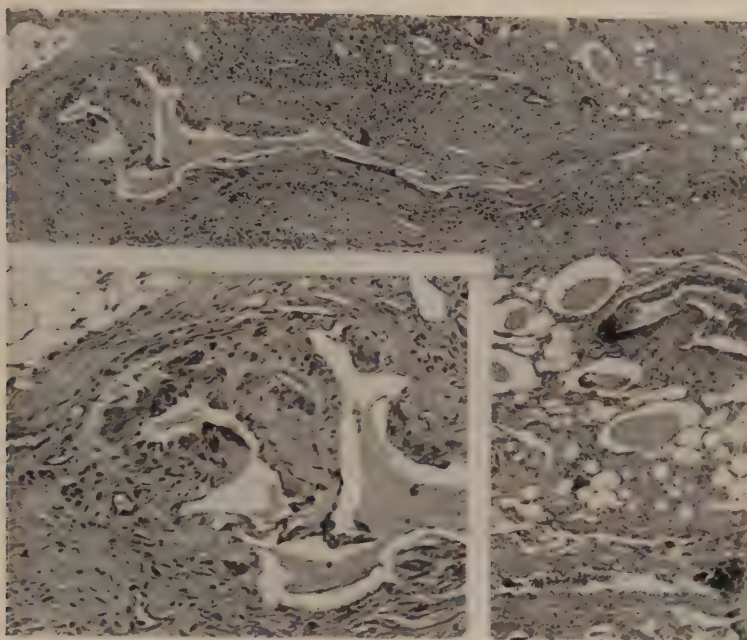


FIG. 19. — A 455/50, racine du mésentère.

Hyperplasie segmentaire de la paroi d'un tronc lymphatique et périlymphangite fibreuse, la lumière est partiellement oblitérée. Les plus fins canaux lymphatiques sont kystiques.

(Hématoxyline-éosine $\times 66$ et 106.)



FIG. 20. — A 315/51, racine du mésentère.

Détail de la fig. 18 montrant l'hyperplasie des parois vasculaires et la sclérose de la racine du mésentère.

(Van-Gieson $\times 54$.)

Les cellules réticulo-endothéliales PAS positives sont intimement mêlées aux dépôts hyalins et parfois il semble exister une continuité entre leur protoplasme et les dépôts. Ces images sont identiques à celles des ganglions.

Le hyalin se dispose en couches concentriques à l'intérieur des capillaires et autour des cellules adipeuses qui se ratatinent. La juxtaposition de ces formations concentriques produit des images de hyalinose en boules atteignant des lobules entiers du tissu adipeux (fig. 16). Au cours de son évolution, cette substance hyaline traverse des phases successives. A sa formation elle est très fortement PAS positive, ce caractère diminue d'intensité pour disparaître complètement quand le hyalin devient fuchsinophile.

La hyalinose peut apparaître après la phase d'infiltration réticulaire du tissu adipeux ; dans ce cas son aspect est différent et elle imprègne les cellules et les mailles du réticulum en larges bandes (fig. 14).

Ces lésions ont une importance considérable au niveau du mésentère. Jointes aux lésions de même nature au niveau du système lymphatique mésentérique, elles jouent un rôle important en provoquant la stase du chyle.

Histologie du mésentère.

Vers le bord intestinal du mésentère, l'infiltration du tissu adipeux est modérée, localisée autour des petits vaisseaux et sous les surfaces. Les lésions sont massives vers la racine. Ici le tissu adipeux est atteint en entier par la réticulo-endothéliose et la hyalinose. De larges travées fibreuses le parcourent. Les vaisseaux lymphatiques sont atteints d'une fibrose adventicielle et sous-endothéliale importante. Les fibres musculaires et l'endothélium sont hyperplasiés, la lumière est partiellement ou complètement obstruée. Les capillaires lymphatiques sont kystiques et remplis d'une lymphe riche en protéines et en lipides (fig. 19).

Les artérioles et veinules sont hyalinisées, leur lumière est considérablement réduite, Les vaisseaux de plus grande dimension montrent une sclérose lamellaire de l'adventice, une hypertrophie de la média et une sclérose sous-endothéliale. La lumière est réduite à une mince fente ou complètement obstruée (fig. 20).

Les conditions hémodynamiques sont perturbées par ces lésions artério-veineuses comme en témoigne la stase des vaisseaux mésentériques. La lymphostase réalisée par le blocage ganglionnaire et les lésions du tissu adipeux est complétée par la stase veineuse et la hyalinose des capillaires qui entravent la résorption des liquides interstitiels.

On pourrait penser que les lésions constatées à la racine du mésentère sont secondaires à la stase des lipides ou selon la conception de la « lipodystrophie intestinale », dues à une composition particulière des lipides du chyle. Ceci est infirmé par le caractère généralisé des lésions qui touchent le tissu adipeux dans tous les territoires. Il s'agit donc bien d'une pathologie particulière du tissu adipeux et non de phénomènes locaux.

Les caractères de ces lésions permettent de les ranger dans le groupe des réticulo-endothélioses réactionnelles à des perturbations humorales atteignant le tissu adipeux dans son ensemble. Le PAS positivité et la hyalinose sont les stigmates de ces perturbations humorales.

TABLEAU III. — *Propriétés tinctoriales.*

Colorations	Intestins			Ganglions mésentériques					Ganglions périphériques		
	Cellules spumeuses	Mucine	Lacunes	Cellules spumeuses	Cellules PAS	Cellules géantes	Hyalin	Lacunes	Cellules PAS	Hyalin	
P A S	++	++	±	±	++	+	+	±	++	+	
PAS après hyaluronidase*	dim.	dim.	—	id.	id. dim.	id. dim.	id. dim.	(1)	id.	dim.	
Rouge Congo	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
Violet de méthyl	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
Bleu de toluïdine pH 4	±	—	—	+	++	±	—	—	++	± (2)	
Vert de méthyl-pyrone	+	—		+	++	+			++		
Lipides **	±		+	+	—	±		++	—		

Légende : * Hyaluronidase Wyeth, 150 TRU par 10 cm³, deux heures à 40° C.
 ** Acide osmique, Scharlach, Soudan.
 dim. Diminution de la réaction.
 id. Réaction identique.
 (1) La réaction est diminuée dans un cas (1), identique dans les deux autres.
 (2) Le hyalin est parfois très légèrement métachromatique au bleu de toluïdine à pH 4 ; dans ce cas il s'agit d'hyalin très jeune, fortement PAS positif.

Remarques.

La réaction au PAS est très intense au niveau des granulations protoplasmiques ; elle l'est moins dans les cellules géantes, les cellules PAS dont le protoplasme se colore diffusément (stade coïncidant à la hyalinose) et pour le hyalin. Ce dernier perd sa PAS positivité en vieillissant.

La hyaluronidase agit en général dans le sens d'une diminution de la PAS positivité, cependant dans certains cas son action est nulle. L'action de la hyaluronidase étant

identique dans nos cas sur la mucine, ceci lui enlève tout intérêt au point de vue histo-chimique.

La métachromasie au bleu de toluïdine à pH4 indique que les granulations PAS positives sont des mucopolysaccharides acides. Le hyalin très jeune (fortement PAS positif) est légèrement métachromatique ; ceci indique une parenté avec les granulations PAS positives cellulaires.

La pyroninophilie s'observe concurremment avec le PAS positivité.

V. — CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES.

Dans trois cas typiques de maladie de Whipple nous avons constaté une réticulo-endothéliose particulière atteignant les ganglions et le tissu adipeux. Les caractères histologiques de cette réticulo-endothéliose, identiques d'un cas à l'autre, ne permettent pas une identification avec les affections granulomateuses ou néoplasiques connues du système réticulo-endothélial.

Nous sommes en face d'une réticulo-endothéliose remarquablement constante au cours d'une affection rare, caractérisée par une prolifération des principales lignées cellulaires du système réticulo-endothélial : histiocytes, cellules réticulaires (métalophiles et primitives), fibroblastes et cellules endothéliales, avec présence de nombreux plasmocytes. L'effacement précoce et constant de la structure folliculaire est tout aussi caractéristique que l'adénite catarrhale qui possède les caractères d'une réaction inflammatoire. L'hyperplasie des cellules réticulaires, aboutissement de ces modifications, est difficile à interpréter ; les limites séparant l'hyperplasie réactionnelle des cellules du système réticulo-endothélial des processus néoplasiques étant mal définies sauf dans les cas extrêmes.

La nature de cette réticulo-endothéliose pourrait être déduite des réactions histo-chimiques particulières (pyroninophilie, PAS positivité, métachromasie) et de la formation de hyalin qui les accompagne.

Les recherches de Teilmann (1948, 1952, 1956) sur l'amyloïdose expérimentale et les réactions sériques par injection de sérum hétérologue ont démontré que la formation de substances amyloïdes et hyalines est précédée d'une augmentation de la pyroninophilie des cellules réticulo-endothéliales suivie de l'apparition en grande quantité de substances PAS positives (considérées comme des mucopolysaccharides). C'est à partir de ces substances que se constituent les dépôts d'amyloïde et de hyalin. Ces modifications sont accompagnées d'une élévation du taux des mucopolysaccharides sériques.

Les réactions histo-chimiques dans nos cas se superposent exactement à celles de Teilmann et l'élévation du taux des mucopolysaccharides est constatée dans la maladie de Whipple. (Story et Sagild, 1953 ; Puitt et Tesluk, 1955 ; Shaffner et Scherbel, 1955).

En pathologie humaine des perturbations semblables sont constatées au cours de l'amyloïdose secondaire, de la maladie sérique et de certaines affections du collagène, notamment la P.E.C. (Mc Manus, 1954 ; Justin-Besançon, 1955).

Tous ces états sont caractérisés par une stimulation répétée du système réticulo-endothélial par des agents infectieux ou antigéniques.

Au point de vue clinique, la maladie de Whipple présente une symptomatologie qui a amené des auteurs tels que Peterson et Kampmeier (1951) et Plummer (1953) à placer cette affection dans le cadre des affections rhumatismales et des maladies du collagène. Les succès thérapeutiques dans la maladie de Whipple par les cortico-stéroïdes et l'A.C.T.H. sont en accord avec cette conception (Jones et coll., 1953, Plummer et coll., 1953, Janowitz et coll., 1952, Lepore, 1954).

Nous disposons ainsi d'un faisceau d'arguments qui permettrait, par analogie, de concevoir la maladie de Whipple comme une réticulo-endothéliose réactionnelle induite par une stimulation antigénique répétée. Les cellules réticulo-endothéliales se chargent en mucopolysaccharides qui sont transformés en substances hyalines et en même temps sécrétés dans le courant sanguin, ce qui provoque l'élévation du taux sérique.

La notion de la sécrétion des mucopolysaccharides par les plasmocytes a été avancée par Pearse (1949) et soutenue par Teilum (1956) qui l'étend à d'autres lignées cellulaires du système réticulo-endothélial. Ce processus serait une étape fonctionnelle dans la production d'anticorps. Processus contrôlé par un équilibre entre l'acide ascorbique et les corticostéroïdes (Teilum 1948 et 1956).

Une variante de cette conception serait une réaction du système réticulo-endothélial à l'élévation du taux des mucopolysaccharides sanguins. Cette élévation « primaire » serait due à une dégradation de la substance fondamentale, soit comme le suggère Upton (1952) à une absorption pathologique de la mucine intestinale. La réaction métachromatique obtenue dans nos cas au niveau des granulations PAS positives indique qu'elles appartiennent au groupe des mucopolysaccharides acides, ce qui n'est pas compatible avec leur origine à partir de la mucine.

Cependant il ne peut être exclue que la réticulo-endothéliose de la maladie de Whipple ne soit primaire. En effet une affection néoplasique tel que le plasmocytome est accompagnée d'altérations humorales et interstitielles semblables et la PAS positivité a été signalée dans cette affection (Pearse, 1949). De même, la PAS positivité cellulaire est constatée dans d'autres réticuloses d'étiologie inconnue comme la maladie de Gaucher et la maladie de Niemann-Pick (Morrison et Hack, 1949, Wolmann, 1950).

Bornons nous à constater l'existence d'une réticulo-endothéliose particulière dans la maladie de Whipple et souligner ses caractères histologiques et histochimiques et la lumière ainsi projetée sur l'étiopathogénie de cette affection complexe. En effet nous pensons que le tableau intestinal et mésentérique typique de la maladie de Whipple est réalisé par le blocage des voies lymphatiques mésentériques du fait d'une localisation particulière de cette réticulo-endothéliose.

Dépourvu de répercussions fonctionnelles importantes aux niveaux périphériques, le blocage des ganglions à la racine du mésentère provoque la stase de la lymphe mésentérique et de la portion des lipides alimentaires qu'elle véhicule. Ce blocage est réalisé par l'hyperplasie des cellules réticulaires des cordons lymphoïdes et des sinus. La hyalinose et la fibrose qui se surajoutent à ces lésions complète le tableau.

Le blocage du système lymphatique mésentérique est favorisé par la prolifération des cellules réticulo-endothéliales du tissu adipeux qui aboutit à la hyalinose et à la fibrose de la racine du mésentère. Les lésions des troncs lymphatiques mésentériques sont un

autre facteur favorisant. L'hyperplasie de l'endothélium de ces vaisseaux et l'endolymphangite fibreuse qui en résulte se situent dans le cadre des lésions réticulo-endothéliales. La périlymphangite fibreuse est due aux modifications cicatricielles de la racine du mésentère.

Les expériences tendant à réaliser le blocage des lymphatiques mésentériques par la ligature du canal thoracique (Boels et Teverdy, 1950) ou des plus fins canaux (Blalock et coll.) n'ont pas reproduit le tableau mésentérique et intestinal de la maladie de Whipple. Ces échecs sont imputables au fait que des anastomoses se forment entre les lymphatiques et les capillaires du système porte (Blalock et coll.) permettant la dérivation du chyle.

En pathologie humaine des affections telles que la tuberculose et la lymphogranulomatosose des ganglions mésentériques (Bickel et Rutishauser) produisent des sprues secondaires. Il est intéressant de noter que dans un cas de lymphogranulomatosose intestinale publié par G. Bickel et E. Rutishauser, des kystes huileux sont trouvés dans les villosités intestinales et les lymphatiques avec une prolifération de cellules spumeuses et géantes. Ainsi si l'oblitération expérimentale des chylifères n'empêche pas l'absorption des graisses, des lésions inflammatoires ou néoplasiques généralisées dans le territoire mésentérique peuvent réaliser un tableau semblable à la maladie de Whipple.

Les lésions constatées dans nos cas à la racine du mésentère suffisent à expliquer le blocage complet des voies lymphatiques. La lymphostase ainsi réalisée est complétée encore par les lésions vasculaires qui entravent la résorption veineuse de la lymphe.

Le tableau intestinal et mésentérique de la maladie de Whipple est donc réalisé par la combinaison d'atteinte des ganglions, du tissu adipeux et du système vasculaire lymphatique, artériel et veineux. Ces conditions ne sont que partiellement réalisées par d'autres affections touchant le mésentère. Ce fait pourrait expliquer que des exemples de maladie de Whipple symptomatique ne soient trouvés dans la littérature.

CONCLUSIONS ET RÉSUMÉ

Dans trois cas typiques de maladie de Whipple nous avons constaté une réticulo-endothéliose généralisée atteignant le système ganglionnaire lymphatique et le tissu adipeux avec des altérations particulières des vaisseaux lymphatiques, artériels et veineux.

Cette réticulo-endothéliose possède des caractères particuliers qui permettent de lui attribuer une place à part dans le cadre des affections du système réticulo-endothélial. Nous avons souligné ses caractères communs avec les hyperplasies réactionnelles du système réticulo-endothélial ayant pour dénominateur commun une stimulation répétée d'ordre immunologique ou hyperergique.

L'analyse morphologique de ces cas nous a amené à considérer les phénomènes intestinaux de la maladie de Whipple comme secondaires au blocage des voies lymphatiques mésentériques. Ce blocage est réalisé par la localisation de la réticulo-endothéliose au niveau du mésentère et il est permis de considérer la maladie de Whipple comme une réticulo-endothéliose particulière et non une lipodystrophie primitivement intestinale.

SUMMARY

In three typical cases of Whipple's disease we have found a generalized reticulo-endotheliosis affecting the lymph nodes and the adipose tissue with special lesions of the lymphatic, arterial and venous vessels.

This reticulo-endotheliosis possesses special features which enable us to give it a place of its own among disorders of the reticulo-endothelial system. We have emphasized the features it has in common with reactional hyperplasias of the reticulo-endothelial system having as a common denominator repeated stimulation of the immunologic or hyperergic type.

The morphological analysis of these cases has led us to consider intestinal phenomena in Whipple's disease as secondary to the blocking of the mesenteric lymphatic channels. This blocking is brought about by the localisation of the reticulo-endotheliosis on the level of the mesentery and one can consider Whipple's disease as a special reticulo-endotheliosis and not as a lipodystrophy originally affecting the intestine.

ZUSAMMENFASSUNG

In 3 typischen Fällen von Whipple'scher Krankheit fanden wir eine generalisierte Reticulo-endotheliose. Sie hatte das Lymphknoten-system und das Fettgewebe befallen mit partieller Schädigung der Lymphgefäße, der Arterien und Venen.

Die vorgefundene Reticulo-endotheliose besitzt besondere Merkmale, die es erlauben, sie in die Gruppe der Erkrankungen des RES einzu-ordnen.

Wir haben die ihr gemeinsamen Merkmale mit den reaktiven Hyperplasien des RES hervorgehoben, die als gemeinsame Ursache eine wiederholte Stimulierung durch allergisch-hyperergische Faktoren besitzen.

Die morphologische Untersuchung der 3 Fälle führte uns dazu, die intestinalen Symptome bei der Whipple'schen Krankheit als secundär, entstanden durch Blockierung der Lymphwege des Mesenteriums, aufzufassen. Diese Blockade kommt durch die Lokalisation der Reticulo-endotheliose im Mesenterialbereich zustande.

Die Whipple'sche Krankheit müsste demnach nicht als gewöhnliche intestinale Lipodystrophie sondern als eine besondere Form einer Reticulo-endotheliose aufgefasst werden.

Institut de Pathologie de l'Université de Genève (Directeur : Pr E. RUTISHAUSER.)

BIBLIOGRAPHIE

1. AMSTERDAM (H. J.) et GRAYZEL (D. M.): Intestinal lipodystrophy. *Amer. J. Med. Sc.*, 1945, **210**, 605-611.
2. APPERLEY (F. L.) et COPPLEY (E. L.): Whipple's disease (lipophagic granulomatosis). *Gastroenterology*, 1943, **1**, 461-470.
3. AVERY JONES (F.) et PAULLEY (J. W.): Intestinal lipodystrophy (Whipple's disease). *Lancet*, 1949, **256** (1), 214-216.

4. BICKEL (G.) et RUTISHAUSER (E.) : Syndrome de sprue symptomatique d'une lymphogranulomatose de l'intestin et des ganglions mésentériques. *Helvetica Medica Acta*, 1942, **9**, 697-719.
5. BLALOCK, (A), ROBINSON (C. S.), CUNNINGHAM (R. S.) et GRAY (M. E.). Experimental studies on lymphatic blockage. *Arch. Surg.*, 1937, **34**, 1049-1071.
6. BLUMGART (H. L.) : Three fatal adult cases of malabsorption of fat. *Arch. Int. Med.*, 1923, **32**, 113-128.
7. BOELS (W.) et TYERDY (G.) : Anatomopathologie de l'intestin grêle dans les diarrhées graisseuses idiopathiques. *Arch. Gastroenterol. Belg.*, 1950, *Suppl.* **1**, juin, pp. 481-505.
8. CHAPNICK (H. A.) : Idiopathic steatorrhoea, with report of a case of Whipple's disease. *Ann. Int. Med.*, 1948, **29**, 549-558.
9. CLEMMESSEN (J.) : Stea torrhoea arthro-pericarditica (Mesenteric chyladenectasis) ; Review and report of a case. *Acta Med. Scand.*, 1945, **121**, 495-524.
10. DICK (P.) : *Trois cas de maladie de Whipple*. Thèse de Genève, 1957 (à paraître).
11. FAHR (T.) : Zur Frage des Zusammenhanges zwischen Stoffwechselstörungen und morphologischen Veränderungen im Reticuloendothelialen System. *Klin. Wchnschr.*, 1928, **7**, 1787-1791.
12. FISHER (E. R.) et WHITMAN (B.) : Whipple's disease. Report of a case apparently cured and discussion of histochemical features. *Cleveland Clin. Quarterly*, 1954, **21** (4), 213-221.
13. FITZGERALD (P. J.) et KINNEY (T. D.) : Intestinal lipodystrophy (Whipple's disease). *Amer. J. Path.*, 1945, **21**, 1069-1089.
14. GAERTNER (K.) : Ueber einen Fall von hochgradiger Fettspeicherung im den Mesenterial-lymphknoten. *Franfurt. Ztschr. f. Path.*, 1938, **52**, 529-537.
15. GLYNN (L. E.) et ROSENHEIM (M. L.) : Mesenteric chyladenectasis with steatorrhoea and features of Addison's disease. *J. Path. et Bact.*, 1938, **47**, 285-290.
16. HASS (G. M.) : Tissue reactions to natural oils and fractions thereof. *Arch. Path.*, 1938, **26**, 956-965.
17. HENDRIX (J. P.), BLACK-SCHAEFFER (B.), WITHERS (R. W.) et HANDLER (P.) : Whipple's intestinal lipodystrophy. Report of four cases and discussion of possible pathogenic factors. *Arch. Int. Med.*, 1950, **85**, 91-131.
18. HILL (J. M.) : Mesenteric chyladenectasis : report of a case. *Amer. J. Path.*, 1937, **13**, 267-276.
19. JANOWITZ (H. D.), DRACHMANN (S. R.), WANG CHUN (I.) et ADLERSBERG (D.) : Observations in a patient with lipophagic granulomatosis (Whipple's disease) diagnosed during life. *Proc. Amer. Gastroenterol. Ass.*, May 2, 1952.
20. JARCHO (S.) : Steatorrhoea with unusual intestinal lesions. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1936, **59**, 275-289.
21. JONES (C. M.), BENSON (J. A.), ROGUE (A. Q.) et CASTELMAN (B.) : Whipple's disease. The presentation of a case with special reference to histochemical studies of biopsy material and therapeutic results following corticosteroid therapy. *Tr. A. Am. Physicians*, 1952, **65**, 276-208.
22. JORGENSEN (K. S.) : Intestinal lipogranulomatosis (Whipple's disease). *Acta Chir. Scand.*, 1954, **108** (4), 304-314.
23. JUSTIN-BESANÇON (L.), RUBENS-DUVAL (A.), VILLIAUMEY (J.) et CAROIT (M.). Étude histochimique des adénopathies de la polyarthrite chronique évolutive. *Rev. Rhumatisme*, 1955, **1**, 10-15.
24. KORSCH (H. J.) : Fettstoffwechselstörung mit Granulombildung im Mesenterium. *Zentralbl. allg. Path. Path. Anat.*, 1938, **71**, 337-344.
25. LEPORE (M. J.) : Whipple's intestinal lipodystrophy. *Amer. J. Med.*, 1954, **17**, 160-164.
26. LUTON (E. F.) : A possible cause of death in Whipple's disease. *Gastroenterology*, 1952, **20**, 327-329.
27. MAC MANUS (J. F. A.) : *Connective tissue in health and disease*, Copenhagen, Asbøe-Hansen, 1954.
28. MARSHALL (A. H. E.) : *Cytology and pathology of the reticular tissue*, England, Oliver et Boyd, 1956.
29. MORRISON (R. W.) et HACK (M. H.) : Histochemical studies in Gaucher's disease. *Amer. J. Path.*, 1949, **25**, 597-603.

30. NEWMAN (B.) et POPE (R. H.) : A case of intestinal lipodystrophy (Whipple's disease) simulating Boeck's sarcoid. *Gastroenterology*, 1948, **11**, 120-126.
31. PETERSON (J. C.) et KAMPMEIER (R. H.) : Whipple's disease : its relationship to the rheumatic state. *Tr. Am. Clin. Climatol. A.*, 1949, **221**, 543-560.
32. PATERSON (J. L. H.) : Experimental study of pneumonia following aspiration of oily substance : lipid cell pneumonia. *J. Path. Bact.*, 1938, **46**, 151-164.
33. PEARSE (A. G. E.) : The nature of Russel bodies and Kurloff bodies. Observations on the cytochemistry of plasma cells and reticulum cells. *J. Clin. Path.*, 1949, **2**, 81-90.
34. PLUMMER (K.), RUSSI (S.), HARRIS (W. H.) et CARAVATI (C. M.). Lipophagic intestinal granulomatosis (Whipple's disease). Clinical and pathological study of thirty four cases. *Arch. Int. Med.*, 1950, **86**, 280-310.
35. PLUMMER (K.), WEISIGER (B. B.) et CARAVATI (C. M.). Successful corticotropin (ACTH) therapy of Whipple's disease refractory to cortisone. *Arch. Int. Med.*, 1953, **91**, 784-791.
36. PUITE (R. H.) et TESLUK (H.). : Whipple's disease. *Amer. J. Med.*, 1955, **19**, 383-400.
37. REVENO (W. G.) : Intestinal lipodystrophy (Whipple's disease). *New England J. Med.*, 1950, **243**, 216-220.
38. RHEINHARD (H. L.) et WILSON (S. J.). Malabsorption of fat (intestinal lipodystrophy of Whipple) ; report of case. *Amer. J. Path.*, 1939, **15**, 483-492.
39. ROSEN (M. S.) et ROSEN (S. H.). Intestinal lipodystrophy of Whipple. *Amer. J. Clin. Path.*, 1947, **23**, 443-461.
40. RUSSO (F. R.) : Whipple's disease ; review of the litterature and report of two cases. *Arch. Int. Med.*, 1952, **89** (4), 600-614.
41. RUTISHAUSER (E.), DEMOLE (M.) et MACH (R. S.) : Sprue par lipostase coeliaque (Intestinal lipodystrophy, maladie de Whipple). *Revue Med. Suisse Romande*, 1948, **9**, 573-580.
42. RUTISHAUSER (E.) et DE WECK (A.) : Réticulo-endothéliose cutanée dans la maladie de Whipple. *Dermatologica*, 1957 (à paraître).
43. SAILOR (S.) et Mc GANN (R. J.) : Lipophagic granulotosis of the enteric tract. *Amer. J. Digest. Dis.*, 1942, **9**, 55-63.
44. SCHAFFNER (F.) et SCHERBEL (A. L.) : Whipple's disease ; glycoproteins, lipoproteins and other histochemical studies before and after successful cortisone therapy. *Gastroenterology* (Baltimore), 1955, **29** (1), 109-119.
45. SCHUTZ (P. J.), BENNER (W. H.) et CHRISTIAN (W. A.) : Intestinal lipodystrophy (Whipple's disease). *Amer. J. Med.*, 1949, **6**, 553-563.
46. STORY (R. D.) et SAGILD (U.) : Whipple's disease and serum glycoproteins. *J. A. M. A.*, 1953, **152** (4), 312-317.
47. TEILUM (G.). : Allergic hyperglobulinosis and hyalinosi (paramyloidosis) in reticulo-endothelial system in Boeck's sarcoid and other conditions ; morphological o immunity reaction. *Amer. J. Path.*, 1948, **24**, 389-407.
48. TEILUM (G.) : Cortisone-ascorbic acid interaction and pathogenesis of amyloidosis ; mechanism of action of cortisone on mesenchymal tissue. *Ann. Rheumat. Dis.*, 1952, **11**, 119-135.
49. TEILUM (G.) : Periodic acid-Schiff positive reticulo-endothelial cells producing glycoproteins. *Amer. J. Path.*, 1956, **32**, 945-956.
50. UPTON (A. C.) : Histochemical investigation of the mesenchymal lesions in Whipple's disease. *Amer. J. Clin. Path.*, 1952, **22** (8), 755-764.
51. VAUX (D. M.) : Chyladenectasis with steatorrhea. *J. Path. et Bact.*, 1943, **55**, 93-96.
52. WHIPPLE (G. H.) : A hitherto undescribed disease characterized anatomically by deposits of fat and fatty acids in the intestinal and mesenteric lymphatic tissue. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1907, **18**, 382-391.

(Une bibliographie complète sur la maladie de Whipple accompagne les travaux de Plummer, 1950, Russo, 1952, et Dick, 1957.)

